

20.12 Ikterus

Wolfgang Gerok

Definition: Ikterus, die Gelbfärbung von Haut und/oder Skleren durch Bilirubin, ist ein Symptom, das bei Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blut über 2,0–2,5 mg/dl (34–43 µmol/l) auftritt. Beim Anstieg über 2,0 mg/dl ist die Gelbfärbung der Skleren, beim Anstieg über 2,5 mg/dl auch der Haut erkennbar (normale Bilirubinkonzentration im Serum 0,3–1,0 mg/dl, entsprechend 5–17 µmol/l).

Ein Ikterus wird durch vermehrte Bildung und/oder verminderte Ausscheidung des Bilirubins verursacht und kann Symptom sehr verschiedener Krankheiten sein. Das Spektrum reicht von einer harmlosen Funktionsstörung bis zu schwersten Organkrankheiten. Die Feststellung eines Ikterus erfordert deshalb stets die Klärung seiner Ursache. Voraussetzung dieser Klärung ist die Kenntnis der wesentlichen Fakten des Bilirubinstoffwechsels (ausführliche Darstellung s. Kap. 5.8, S. 611).

Im Blut kreist Bilirubin in unkonjugierter und konjugierter Form, die durch die Diazoreaktion (Reaktion mit Diazobenzosulfonsäure) mit und ohne Zugabe von Akzeleratoren unterschieden werden können (Begrenzung der Aussage der Reaktion s. S. 613).

1. Auf Bilirubin, das mit Glukuronsäure nicht konjugiert ist (freies, indirekt reagierendes Bilirubin) entfallen beim Gesunden über 90 % des Gesamtbilirubins im Plasma. Die Diazoreaktion findet nur nach Zugabe von Akzeleratoren, durch die die starre Molekülstruktur aufgehoben wird, statt. Das auf diesem Weg erfassbare Bilirubin wird deshalb als »indirektes« Bilirubin bezeichnet.
2. Auf Bilirubin, das mit Glukuronsäure konjugiert ist (konjugiertes, direkt reagierendes Bilirubin) entfallen nur 4 % des Gesamtbilirubins im Blut des Gesunden. Die Diazoreaktion ist auch ohne Akzeleratoren möglich, daher die Bezeichnung »direkt reagierendes« Bilirubin. Konjugiertes Bilirubin gelangt vor allem bei Cholestase durch Rückstrom aus der Leber über

die sinusoidale Membran oder über interzelluläre Spalten aus den Gallenwegen ins Blut. Es kann hier kovalent an Albumin gebunden werden (»Biliprotein«).

Differenzialdiagnostisch ist wichtig, ob ein Ikterus durch konjugiertes oder durch unkonjugiertes Bilirubin verursacht wird.

Eine **konjugierte** Hyperbilirubinämie liegt vor, wenn mehr als 50 % des Gesamtbilirubins auf direkt reagierendes Bilirubin entfallen.

Eine **unkonjugierte** Hyperbilirubinämie besteht, wenn 80–85 % des Gesamtbilirubins nach Zugabe von Akzeleratoren eine Diazoreaktion ergeben.

Tab. 20.12-2 Ursachen für die Ausbildung eines Ikterus durch vorwiegend konjugiertes Bilirubin.

Krankheiten mit hepatozellulärem Ikterus

- virale Hepatitis durch
 - A-, B-, C-, D- und E-Virus
 - Epstein-Barr-Virus
 - Zytomegalie-Virus
 - Herpes-simplex-Virus
- Autoimmunhepatitis
- alkoholbedingte Steatohepatitis
- nicht alkoholbedingte Steatohepatitis
- Fremdstoffe (Medikamente)
- Stoffwechselkrankheiten
 - Hämochromatose
 - Wilson-Krankheit
- Leberzirrhosen verschiedener Ätiologie

Krankheiten mit intrahepatischer Cholestase

- cholestatische Leberkrankheiten
 - primär biliäre Zirrhose
 - primär sklerosierende Cholangitis
 - Syndrom der schwindenden Gallengänge
- Medikamente
- genetische Defekte
 - hereditäre intrahepatische Cholestasen
 - Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom
 - Defekte des Gallensäurestoffwechsels
- Sepsis
 - postoperativ
 - Veno-occlusive disease
 - Graft-versus-host-Reaktion

Krankheiten mit extrahepatischer Cholestase

- Cholelithiasis
- primär sklerosierende Cholangitis
- Pankreatitis
- Autoimmunchoolangitis
- Karzinom der Gallengänge
- Karzinom der Gallenblase
- Karzinom der Papille
- Lymphknotenmetastasen
- Pankreaskarzinom

Tab. 20.12-1 Ursachen für die Ausbildung eines Ikterus durch vorwiegend unkonjugiertes Bilirubin.

vermehrte Bilirubinbildung

- Hämolyse, aus exogener oder genetischer Ursache
- Dyserythropoese
- große Hämatome

Verdrängung von Bilirubin aus der Albuminbindung

- Medikamente (s. Tab. 5.8-2, S. 611)
- langkettige Fettsäuren

verminderte Bilirubinaufnahme in die Hepatozyten

- Medikamente (s. Tab. 5.8-2, S. 611)
- Rechtsherzinsuffizienz
- portokavale Anastomosen

Störung der Bilirubinglukuronidierung

- Medikamente (s. Tab. 5.8-2, S. 611)
- hereditäre Defekte (Crigler Najjar Typ I und II, Morbus Gilbert, Morbus Meulengracht)
- Schilddrüsenhormone

Tab. 20.12-3 Anamnestische Fragenkomplexe bei Ikterus.

- Dauer des Ikterus?
- Konstanz, variable Ausprägung oder Progredienz des Ikterus?
- Stuhl- und Urinfarbe?
- Schmerzen, konstant oder variabel?
- Frühere oder derzeit bestehende Blutkrankheiten?
- Früher oder derzeit bestehende Leberkrankheiten?
- Traumen mit ausgedehnten Hämatomen?
- Mehrfache Bluttransfusionen?
- Medikamente?
- Ikterus bei Familienangehörigen?

Nur das konjugierte Bilirubin, das nicht an Albumin gebunden ist, kann renal ausgeschieden werden. Bei genügend hoher Bilirubinkonzentration im Blut erlaubt die Braunfärbung des Urins den Rückschluss auf einen Ikterus durch konjugiertes Bilirubin.

Die Braunfärbung des Stuhls fehlt, wenn Bilirubin von der Leber nicht ausgeschieden werden kann oder durch Obstruktion der Gallenwege nicht in den Darm gelangt und dort metabolisiert wird.

Mögliche Ursachen eines Ikterus, die sich aus der Pathophysiologie und -biochemie ergeben, sind in den Tabellen 20.12-1 und 20.12-2 zusammengefasst.

Zugang zum Patienten

Anamnese

Für die Klärung der Krankheit, deren Symptom ein Ikterus ist, gibt die Anamnese wichtige Hinweise. Unerlässliche Angaben, die erfragt werden müssen, sind in Tabelle 20.12-3 aufgeführt: Sie betreffen zunächst Dauer, Konstanz oder variable Ausprägung und Progredienz des Ikterus, einschließlich der Veränderungen von Stuhl- und Urinfarbe. Ein variabler leichter Ikterus ist Hinweis für einen Morbus Meulengracht (s. Kap. 5.8, S. 614) oder hämolytische Krisen. Ein konstanter oder progredienter Ikterus hat seine Ursache meist in einer Leberkrankheit oder einem Tumor der ableitenden Gallenwege. Anamnestische Angaben über frühere oder noch bestehende Leberkrankheiten oder über Einnahme von Medikamenten geben Hinweise auf einen hepatisch oder durch Medikamente bedingten Ikterus.

Ist der Ikterus mit Schmerzen verbunden, so ist seine Ursache meist eine Obstruktion der abführenden Gallenwege oder das Vorhandensein von Steinen in der Gallenblase. Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, die bei der Inspiration zunehmen (Murphy-Zeichen), weisen auf eine Cholezystitis hin. Im Hinblick auf eine Hämolyse als Ursache des Ikterus ist die Frage nach früheren Blutkrankheiten und schweren Traumen mit ausgedehnten Hämatomen wichtig. Der Abbau von 1 l Blut in einem Hämatom produziert 5 g Bilirubin, das 20-Fache der normalen täglichen Ausscheidung. Auch mehrfache Bluttransfusionen können Ursache einer gesteigerten Bilirubinproduktion sein, da die Lebensdauer der transfundierten Erythrozyten verkürzt ist. Die Familienanamnese kann Hinweise auf genetisch determinierte hämolytische Anämien (s. S. 61) oder hereditäre Defekte des Bilirubinstoffwechsels oder der Gallensekretion (s. Kap. 5.8, S. 613) geben.

Tab. 20.12-4 Direkte Untersuchung bei Ikterus.

- Größe und Konsistenz von Leber und Milz
- Druckschmerz im Leber- oder Gallenblasenbereich?
- Hautzeichen einer chronischen Leberkrankheit (Abb. 5.8-40, s. S. 660)?
- Symptome spezifischer Leberkrankheiten, z. B. Kayser-Fleischer-Ring, Spider, Xanthome und Xanthelasmen?
- Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz?

Direkte Untersuchung

Die direkte Untersuchung ist vor allem auf den Nachweis von Symptomen früherer oder noch bestehender Leberkrankheiten oder einer Hämolyse gerichtet (Tab. 20.12-4). Größe und Konsistenz der Leber können palpatorisch beurteilt werden, wenn die Untersuchungsbedingungen günstig sind (keine fettreichen Bauchdecken, kein Aszites). Druckschmerz bei der Palpation nach Pron (s. Abb. 5.8-3a, S. 609) ist Hinweis auf eine Cholezystolithiasis. Nach Hautzeichen einer chronischen Leberkrankheit mit portaler Stauung muss gesucht werden (Spider naevi, Xanthelasmen, Behaarungstyp, s. Abb. 5.8-40, S. 660). Eine Vergrößerung der Milz kann Hinweis auf eine Hämolyse, aber auch auf eine chronische Leberkrankheit mit portaler Hypertension sein. Typische Symptome einzelner Leberkrankheiten sind Arthropathie, Pigmentierung und Kardiomyopathie bei Hämochromatose, Kayser-Fleischer-Ring bei Wilson-Krankheit, Xanthome und Xanthelasmen bei primär biliärer Zirrhose. Auch eine Rechtsherzinsuffizienz ist klinisch (epigastrische Pulsation, gestaute Halsvenen) sowie durch EKG und Echokardiographie auszuschließen. Die direkte Untersuchung des Patienten mit Ikterus muss stets durch eine Sonographie des Abdomens ergänzt werden. Dabei sind die Lebergröße, die Leberinnenstruktur, die Weite der intra- und extrahepatischen Gallenwege, das Vorhandensein von Steinen in der Gallenblase oder den Gallenwegen sowie eines Aszites und die Milzgröße zu klären.

Laboruntersuchungen

Sie sind für den Nachweis einer Hämolyse und ebenso für die Feststellung einer Leberkrankheit erforderlich. Allgemeine Hämolysezeichen sind in Tabelle 20.12-5 aufgeführt. Zur ersten Orientierung über eine Leberkrankheit genügen die Bestimmungen von GPT, GOT und Cholinesterase als Hinweis einer Parenchymläsion, sowie AP und γ -GT als Cholestaseparameter (s. Kap. 5.8, S. 639). Ergeben diese Tests pathologische Resultate, sind weitere krankheitsspezifische Tests erforderlich (s. Darstellung der einzelnen Krankheiten).

Tab. 20.12-5 Allgemeine Hämolysezeichen (unabhängig von Ätiologie und Pathogenese der Hämolyse).

- Bilirubin im Serum mäßig erhöht, selten $> 4 \text{ mg/dl}$ ($68 \text{ } \mu\text{mol/l}$); vorwiegend indirektes Bilirubin
- keine Bilibinurie
- Laktatdehydrogenaseaktivität im Serum erhöht
- Haptoglobin im Serum vermindert
- erhöhte Retikulozytenzahl, $> 20 \%$

Eine Anämie ist nicht obligat! Sie tritt erst bei ungenügender Kompensation durch die Erythropoese auf.

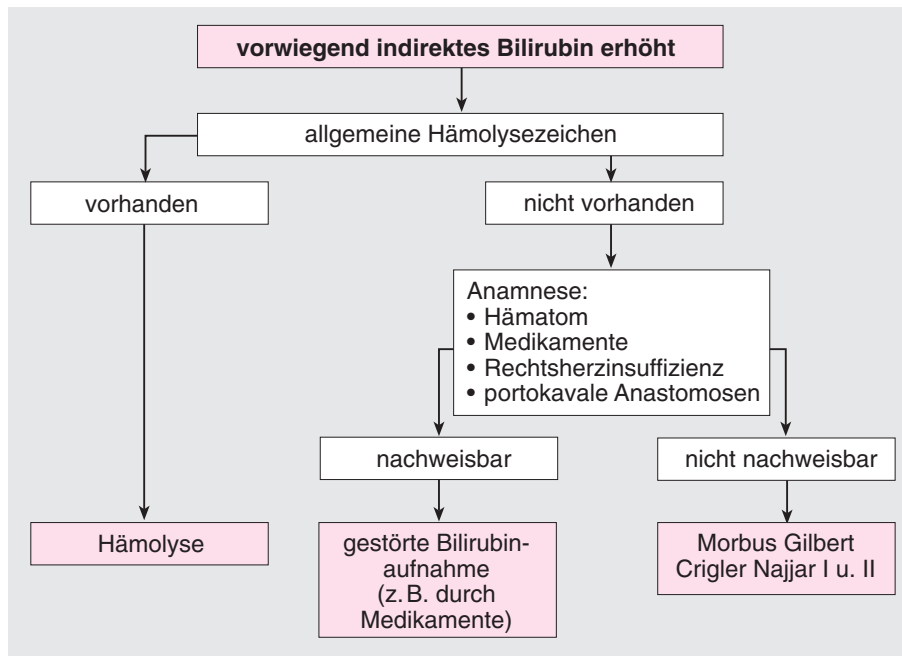


Abb. 20.12-1 Diagnostisches Vorgehen bei Erhöhung des vorwiegend indirekten, unkonjugierten Bilirubins (ausführliche Darstellung der entsprechenden Maßnahmen s. Kap. 5.8, S. 611 ff.).

Differenzialdiagnostisches Vorgehen

Bei der Klärung der Ursache eines Ikterus ist die erste Maßnahme die Unterscheidung zwischen einer konjugierten und unkonjugierten Hyperbilirubinämie (quantitative Kriterien der Unterscheidung s. oben).

Ein **Ikterus durch vorwiegend unkonjugiertes Bilirubin** wird häufig als hämolytischer oder prähepatischer Ikterus bezeichnet. Dies ist inkorrekt, denn eine Vermehrung des unkonjugierten Bilirubins kann nicht nur hämolytisch durch einen gesteigerten Blutabbau, sondern auch intrahepatisch durch verminderte Bilirubinaufnahme in die Leber oder durch verminderte Glukuronidierung (Tab. 20.12-1) verursacht sein. Besonders häufig ist der

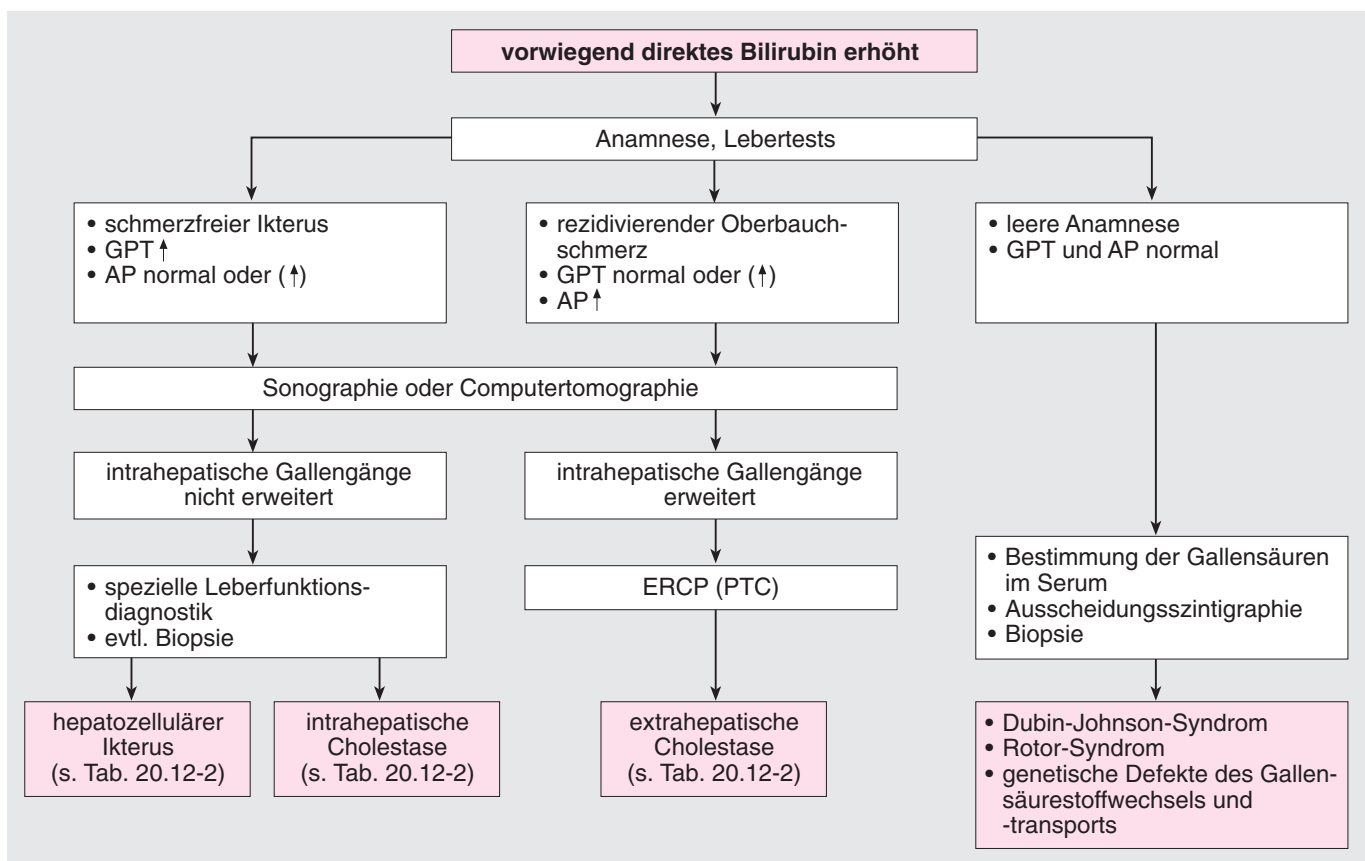


Abb. 20.12-2 Diagnostisches Vorgehen bei Erhöhung des direkt reagierenden, konjugierten Bilirubins (ausführliche Darstellung der entsprechenden Maßnahmen und Krankheitsbilder s. Kap. 5.8, S. 611 ff.).

Morbus Gilbert oder der Morbus Meulengracht. Seine Diagnose beruht in der Regel auf dem Ausschluss anderer Ursachen einer Hyperbilirubinämie. Dagegen sind das Crigler-Najjar-Syndrom vom Typ I und II selten. Zur Klärung der Ursache einer Hämolyse oder Dyserythropoese siehe Kapitel 2.4 (S. 40), einer portalen Hypertension siehe Kapitel 5.8 (S. 623) und dem Nachweis einer Rechtsherzinsuffizienz siehe Kapitel 3.1 (S. 101).

Ein **Ikterus durch vorwiegend konjugiertes Bilirubin** kann durch eine Störung der Bilirubinsekretion durch die Hepatozyten oder durch eine Obstruktion der Gallenwege verursacht sein (s. Tab. 20.12-2). Auch bei schweren hepatozellulären Krankheiten bleibt in der Regel die Glukuronidierung des Bilirubins intakt, dagegen ist die Bilirubinsekretion in die Galle, der limitierende Schritt im Bilirubinstoffwechsel, früh eingeschränkt. Deshalb kann die Differenzialdiagnose zwischen inkompletter Obstruktion der Gallenwege und einer hepatozellulären Schädigung schwierig sein. Ausgangspunkt der Differenzialdiagnose sind Anamnese, unmittelbare Untersuchung und klinisch-chemische Befunde (Tab. 20.12-3 u. 20.12-4). Die weitere Klärung erfolgt nicht-invasiv mit gleicher Sensitivität und Spezifität durch Sonographie und CT. Entscheidendes Kriterium ist bei beiden Verfahren die

Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge. Eine Erweiterung spricht für eine Obstruktion der extrahepatischen Gallenwege, deren Ursache durch ERCP und – falls diese nicht möglich ist – durch PTC geklärt werden muss. Sind die intrahepatischen Gallengänge dagegen nicht erweitert, spricht dies für eine Störung der Bilirubin- bzw. Gallensekretion der Hepatozyten als Folge einer Leberkrankheit, induziert durch Viren, Medikamente oder andere Xenobiotika, durch Sepsis oder genetische Defekte (Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom). Eine Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege fehlt meist auch bei den cholestatischen Leberkrankheiten. Eine Übersicht geben die Tabellen 20.12-1 und 2.

Die Abbildungen 20.12-1 und 20.12-2 zeigen zusammenfassend die Maßnahmen zur differenzialdiagnostischen Klärung eines Ikterus.

Literatur

- Gerok, W. Ikterus. In: Gerok, W, Blum HE. (Hrsg). Hepatologie. München: Urban & Schwarzenberg 1995; 230–45.
- Pratt, DS, Kaplan, M. Jaundice. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York: McGraw Hill 2005, 238–43.